

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. April 2025

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Erdaftinib
(Urothelkarzinom, nicht resezierbar oder metastasiert, Erstlinie)**

**veröffentlicht am 1. April 2025
Vorgangsnummer 2025-01-01-D-1150
IQWiG Berichte Nr. 1965**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Erdaftinib (Balversa®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Erdafitinib (Balversa®) ist ein weiteres Verfahren zum fortgeschrittenen Urothelkarzinom. Erdafitinib ist zugelassen zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3), nach mindestens einer Therapielinie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulation	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Zweitlinientherapie: Für Cisplatin-haltige Therapie geeignet	Cisplatin + Gemcitabin	nicht belegt	-	nicht belegt	-
Zweitlinientherapie: Für Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet	Vinflunin oder Docetaxel oder Paclitaxel	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-
Drittlinientherapie: Für Chemotherapie geeignet	Enfortumab Vedotin	?		nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Der G-BA hat drei Subgruppen für die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Diese Festlegung wird der aktuellen Versorgung in der vorausgehenden, systemischen Therapie nicht mehr gerecht. Sinnvoll wäre eine Orientierung an der Indikation für den Einsatz von Vinflunin oder Docetaxel.
- Erdafitinib ist ein FGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor mit besonderer Wirksamkeit bei Nachweis bestimmter FGFR3-Aberrationen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, offene Phase-III-Studie THOR zum Vergleich von Erdafitinib vs Vinflunin oder Docetaxel. Die Analysepopulation im Dossier basiert auf der Selektion von Pat., die der ZVT entsprechen.
- Erdafitinib führte gegenüber Chemotherapie zur Erhöhung der Remissionsrate und zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, nicht der Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren.
- Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten im Erdafitinib-Arm seltener als im Chemotherapie-Arm auf. Besondere Beachtung unter Erdafitinib erfordern eine initiale Hyperphosphatämie. Die Rate von Therapieabbrüchen war unter Erdafitinib niedriger als unter Chemotherapie.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 bei Arzneimitteln mit nicht-kurativem Therapieanspruch erhält Erdafitinib / Pembrolizumab auf der Skala von 1 (niedrig) bis 5 (hoch): 4

Erdafitinib ist die wirksame und besser verträgliche Therapieoption bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach CPI-Therapie, bei denen bestimmte FGFR3-Aberrationen nachgewiesen wurden und bei denen die Indikation zur Therapie mit Docetaxel oder Vinflunin besteht.

2. Einleitung

Das Urothelkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. Männer sind dreimal öfter als Frauen betroffen, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren. Man unterscheidet zwischen den Urothelkarzinomen des unteren und des oberen Harntrakts.

Das Urothelkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. Männer sind dreimal öfter als Frauen betroffen, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren. Man unterscheidet zwischen den Urothelkarzinomen des unteren und des oberen Harntrakts.

3. Stand des Wissens

Die Wahl der medikamentösen Zweit- und Drittlinientherapie beim metastasierten Urothelkarzinom wird vor allem durch den Allgemeinzustand, die vorherige Therapie und durch Komorbidität bestimmt [1, 2]. In den vergangenen Jahren hat sich die Entscheidungsfindung hinsichtlich der Erstlinientherapie des Urothelkarzinoms und damit auch für die Folgetherapien erheblich verändert.

Dies spiegelt sich auch in den aktuellen Empfehlungen der europäischen Leitlinien (EAU und ESMO) wider. Höchste Priorität erhält dort die Kombinationstherapie mit Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab. Als therapeutische Alternativen stehen platinbasierte Kombinationen zur Verfügung, namentlich Cisplatin/ Gemcitabin/Nivolumab oder, alternativ, eine Behandlung mit Platin/Gemcitabin gefolgt von einer Avelumab-Erhaltungstherapie.

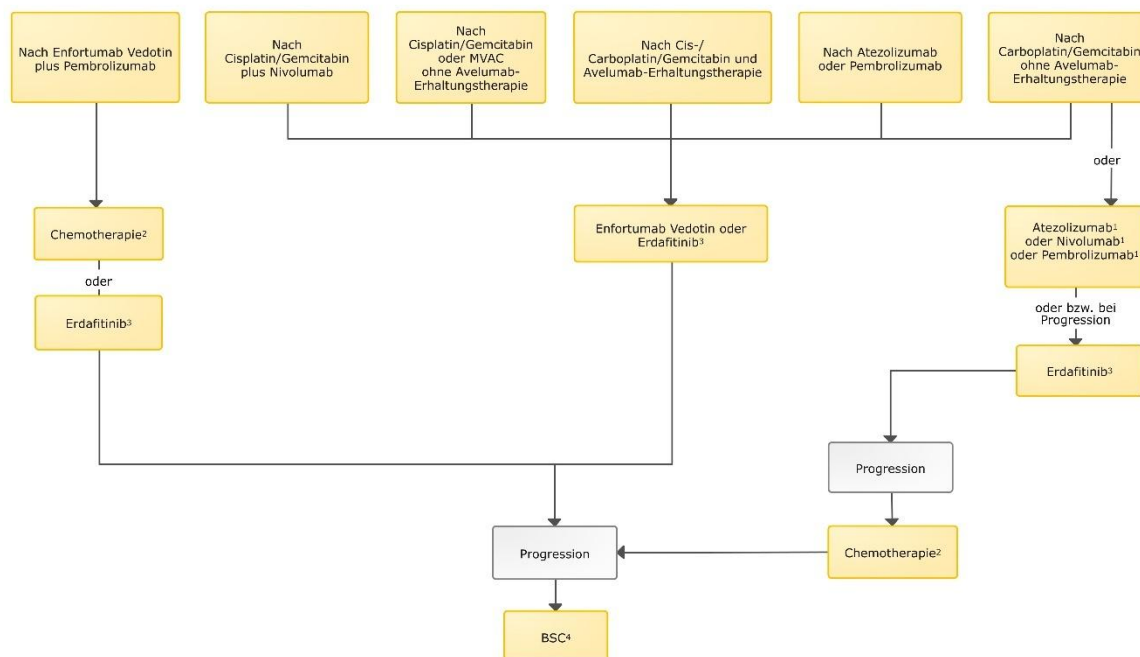
Für Pat., die für diese Regime nicht geeignet sind, kann bei Nachweis einer PD-L1-Überexpression eine immunonkologische Monotherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor erwogen werden.

Eine spezifische Empfehlung für Patienten mit FGFR3-Genalteration in der Erstlinientherapie liegt nicht vor. Es ist unklar, ob diese Patientenpopulation ein anderes Ansprechverhalten auf die angeführten Therapien zeigt als Patienten ohne entsprechende Genveränderungen.

Bezüglich der Zweitlinientherapie nach einer Vortherapie mit Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab existieren keine prospektiv-randomisierten Studiendaten. Entsprechend existiert bislang kein durch die Fachgesellschaften anerkannter Therapiestandard.

Ein Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt:

Abbildung 1: Medikamentöse Zweit- und Drittlinientherapie des metastasierten oder lokal nicht kurativ behandelbaren Urothelkarzinoms der Harnblase [2]



Die Pathomechanismen des Urothelkarzinoms sind komplex. Einer der Entstehungswege ist mit genetischen Alterationen im FGFR3- und im HRAS-Gen assoziiert, wodurch der RAS/MEK/ERK-Signalweg aktiviert wird [3].

Erdafitinib ist ein hoch selektiver Tyrosinkinase-Inhibitor. Er ist ein sog. Pan-FGFR-Inhibitor und gegen verschiedene Formen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptors (FGFR 1-4) gerichtet. FGFR gehören zu einer Familie von hoch konservierten Transmembran-Tyrosinkinase-Rezeptoren, die in zahlreichen Geweben aktiv sind. Sie sind beteiligt an der Regulation von Differenzierung, Proliferation, Migration und Angiogenese. Genetische FGFR-Aberrationen treten besonders häufig im Urothelkarzinom auf, hier am insbesondere bei FGFR3 [4]. Erdafitinib blockiert die Bindung von Adenosintriphosphat oder Substraten an die Kinase-Domäne des FGFR und verhindert dadurch die Autophosphorylierung der Rezeptoren.

Erdafitinib wird oral appliziert. Daten zur Wirksamkeit von Erdafitinib in der Therapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Erdafitinib in der Therapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² HR ³	PFÜ ⁴ HR ³	ÜL ⁵ HR ³
THOR [5]	fortgeschrittenes Urothelkarzinom, nach einer oder zwei Vortherapien	Chemotherapie mit Vinflunin oder Docetaxel	Erdafitinib	266	11,5 vs 45,6 p = 0,0010	2,7 vs 5,6 ⁶ 0,58 ⁷ p < 0,001	7,8 vs 12,1 0,64 p = 0,005
THOR, Dossier	fortgeschrittenes Urothelkarzinom, nach einer oder zwei Vortherapien	Chemotherapie mit Vinflunin oder Docetaxel	Erdafitinib	172	15,7 vs 43,0 p = 0,0010	2,7 vs 5,5 ⁶ 0,72 ⁷ p = 0,1168	7,7 vs 11,6 0,63 p = 0,0373

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜL

– Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Erdafitinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat drei Subgruppen gebildet. Dies entspricht nicht der aktuellen klinischen Versorgung. Diese ist inhaltlich in den letzten Jahren komplexer geworden, siehe Abbildung 1 und ‚Stand des Wissens‘. Bei diesem Patientenkollektiv ist nach Vortherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vor allem Art und Umfang weiterer Vortherapien relevant. Entsprechend der klinischen Entscheidungssituation bei diesen Pat. erscheint eine Aufteilung in zwei Subgruppen sinnvoll:

- Indikation für Chemotherapie mit Vinflunin oder Docetaxel
- Chemotherapie mit Vinflunin oder Docetaxel nicht indiziert.

Bei expliziter Nennung platinhaltiger Therapien ist eine Begrenzung auf Cisplatin nicht nachvollziehbar. Auch Carboplatin ist wirksam und spielt eine wichtige Rolle beim fortgeschrittenen Urothelkarzinom.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie THOR zum Vergleich von Erdafitinib versus Monotherapie mit Docetaxel oder Vinflunin. Die Studie war international, deutsche Zentren waren beteiligt. Kohorte 1 von THOR umfasst 266 Pat.

Die Analysepopulation im Dossier basiert auf der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet. Die nutzenbewertungsrelevante Analysepopulation umfasst nur Platin-vorbehandelte Pat., die in der Studie in den Interventionsarm mit Erdafitinib randomisiert wurden oder im Kontrollarm Vinflunin erhalten haben. Nicht für eine Cisplatin geeignete Pat. wurden in die Analysepopulation eingeschlossen unabhängig davon, ob sie im Kontrollarm Vinflunin oder Docetaxel erhalten haben. Daraus resultierte eine Population von 172 Pat.

THOR beinhaltet eine zweite Kohorte von Pat., die nicht mit einem PD-1-/PD-L1-Inhibitor vorbehandelt waren. In dieser Kohorte 2 wurde Erdafitinib vs Pembrolizumab getestet. Die Ergebnisse dieses Vergleichs sind nicht Inhalt des Dossiers.

Der finale Datenschnitt erfolgte am 15. Januar 2023, die Datenbank wurde am 2. März 2023 geschlossen.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5].

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Erdafitinib signifikant verlängert (HR 0,0373; Median 3,84 Monate). Eine Verbesserung der Langzeitüberlebensrate nach 3 Jahren ist nicht erkennbar.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich in der Gesamtpopulation ein signifikanter Unterschied zugunsten von Erdafitinib (HR 0,58; Median 2,8 Monate), allerdings nicht in der Analysepopulation des Dossiers.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Ansprechrate wurde durch Erdafitinib etwa verdreifacht.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität und zu Parametern des Patient-Reported Outcome wurden mittels der validierten Fragebögen FACT-BI, EQ-5D VAS und PGI-S erfasst. Im generischen Teil von FACT-G zeigte sich ein Ergebnis zugunsten von Erdafitinib bezüglich der medianen Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Alle Ergebnisse zur Lebensqualität haben einen Bias durch die fehlende Verblindung.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

In der Auswertung des Dossiers traten unerwünschte Ereignisse im Grad ≥ 3 seltener im Erdafitinib- als im Chemotherapie-Arm auf mit **63,3%** vs **86,4%**. In der Primärpublikation waren die Inzidenzen von unerwünschten Ereignissen im Grad 3/4 nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Studienarmen, **45,9%** vs **46,4%**. Die häufigsten, schweren Nebenwirkungen unter Erdafitinib waren palmar-plantare Erythrodyssäthesie, Stomatitis, Onycholyse und Hyperphosphatämie. Die Hyperphosphatämie ist eine Besonderheit von Erdafitinib. Sie erfordert eine Bestimmung des Serumphosphatspiegels 14 bis 21 Tage nach Behandlungsbeginn, ggf. mit Anpassung der Dosis von Erdafitinib.

In der Analysepopulation des Dossiers fanden Therapieabbrüche aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse unter Erdafitinib bei 14,2% der Pat., im Chemotherapie-Arm bei 20,5% statt.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Er fokussiert auf formale Aspekte im Dossier bezüglich der Umsetzung der vom G-BA festgesetzten ZVT.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. und ohne spezifische Expertise auf dem Gebiet des Urothelkarzinoms erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Erdafitinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die Therapie in nicht-kurativer Intention eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [6].

ESMO-MCBS v1.1 für Erdafitinib: 4

6. Kombinationstherapie

Erdafitinib wird als Monotherapie eingesetzt.

7. Diskussion

Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom haben eine ungünstige Prognose. Hier besteht weiterhin ein hoher, ungedeckter medizinischer Bedarf. Immuncheckpoint-Inhibitoren sind eines der wirksamen Instrumente. Sie werden heute regelhaft in einer frühen Therapiephase eingesetzt. Insofern ist der Studienansatz zur Wirksamkeit von Erdafitinib zeitgemäß: Er zielt auf Pat. im Rezidiv oder bei Refraktärität nach Immuntherapie.

Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:

Studienpopulation

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers unterscheidet sich deutlich von der Zulassungsstudie. Die Analysepopulation berücksichtigt nur die Pat., die der vom G-BA festgelegten ZVT entspricht. Das ist formal nachvollziehbar, jedoch wird die ZVT dem aktuellen Versorgungskontext nicht gerecht. Durch die unterschiedlichen Vortherapien beim lokal fortgeschrittenen und beim metastasierten Urothelkarzinom ist die Ausgangslage bei der Entscheidung über eine sog. Zweitlinientherapie heterogen. So gibt es derzeit keine allgemein anerkannte Standardtherapie nach Behandlung mit Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab in der Erstlinie. Ursache hierfür sind fehlende prospektiv randomisierte Daten. Aktuell ist auch unklar, wie groß der Anteil an Patienten ist, die nach Enfortumab Vedotin noch für eine (Cis-)Platin-haltige Chemotherapie geeignet sind; dabei spielt vor allem die unter Enfortumab Vedotin häufig beobachtete und Dosis-limitierende Polyneuropathie eine Kontraindikation dar.

Eine der Optionen ist der Einsatz der Zytostatika Vinflunin oder Docetaxel als Monotherapie. Wenn die Indikation für eine der beiden Substanzen nach der Kombination aus Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab oder einer anderen Checkpoint-Inhibitor-Kombination gestellt wird, greifen die Ergebnisse von THOR. In dieser Situation führt der Einsatz von Erdafitinib bei Pat. mit bestimmten genetischen FGFR3-Aberrationen zur signifikanten Steigerung der Ansprechrate, zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen.

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsspektrum von Erdafitinib entspricht dem von Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Wirksamkeit bei FGFR. Das betrifft insbesondere das subjektiv belastende Hand-Fuß-Syndrom, aber auch Stomatitis und Diarrhoe. Eine Besonderheit von Erdafitinib ist die Hyperphosphatämie. Diese tritt initial auf und muss innerhalb der ersten 21 Tage überwacht werden.

Erdafitinib ist die wirksame und besser verträgliche Therapieoption bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach CPI-Therapie, bei denen bestimmte FGFR3-Aberrationen nachgewiesen wurden und bei denen die Indikation zur Therapie mit Docetaxel oder Vinflunin besteht.

8. Literatur

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 31. März 2025, [AWMF Leitlinienregister](#)
2. De Wit M et al., Blasenkarzinom (Urothelkarzinom), November 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html>

3. Bakkar A, Wallerand AH, Radvanyi F et al. *FGFR3* and *TP53* gene mutations define two distinct pathways in urothelial cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res*, 2003. 63(23): p. 8108-12. [PMID:14678961](#)
4. Siefker-Radtke AO, Necchi A, Park SH et al. Efficacy and safety of erdafitinib in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: long-term follow-up of a phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2022. 23(2): p. 248-258. [DOI:10.1016/s1470-2045\(21\)00660-4](#)
5. Loriot Y, Matsubara N, Park SH et al. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2023. 389(21): p. 1961-1971. [DOI:10.1056/NEJMoa2308849](#)
6. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Jürgen Gschwend (Urologische Klinik Universitätsklinikum rechts der Isar, TU München) und Prof. Dr. Gunhild von Amsberg (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.